

Abstrakt

Insulin a hormony IGF jsou součástí komplexního systému tří navzájem si podobných hormonů (insulinu, IGF-1 a IGF-2) a jejich tří příbuzných receptorů (IR-A, IR-B a IGF-1R). Tento systém hraje důležitou roli v regulaci basální energetické rovnováhy organismu, v jeho růstu, vývoji, délce života, ale i ve vývoji onemocnění jako je diabetes mellitus, rakovina, akromegalie nebo Laronův nanismus. Navzdory strukturálním podobnostem má každý hormon svou jedinečnou roli v organismu. Identifikace specifických strukturálních motivů v insulinu, IGF-1 a IGF-2, které spouštějí specifické signální dráhy, by byla přínosem pro racionální návrh léčiv, pro bezpečnější léčbu diabetu, či účinnější léčbu rakoviny nebo růstových onemocnění. V této práci jsme se zaměřili na identifikaci takových strukturálních motivů u hormonu IGF-1. Srovnání dat se studiemi prováděných paralelně s IGF-2 a insulinem by mohlo poskytnout komplexnější pohled na danou problematiku.

Nejdříve jsme vyvinuli nezbytné metodologie pro přípravu analogů IGF-1. Vyvinuli jsme nový postup pro celkovou chemickou syntézu analogů IGF-1 založený na syntéze fragmentů IGF-1 na pevné fázi a jejich spojování pomocí cykloadice azidů a alkynů katalyzované ionty Cu^I . Paralelně jsme vyvinuli postup pro rekombinantní produkci IGF-1 a jeho analogů v *E. coli*.

Abychom získali informace o důležitosti specifických strukturálních motivů IGF-1 pro vazbu na IGF-1R, IR-A a IR-B, zvláště ve srovnání s insulinem a IGF-2, připravili jsme sérii mutantů se substitucemi ve vybraných pozicích 49, 45 a 46 v doméně B a v pozicích 36 a 37 v doméně C IGF-1. U všech analogů jsme testovali jejich vazebné afinity vůči receptorům a rovněž jejich schopnosti tyto receptory aktivovat.

Naše data poskytla nové informace o důležitosti studovaných pozic v IGF-1 pro interakci s receptory IGF-1 a insulinu. Tyto nové poznatky mohou být užitečné pro další racionální modifikace těchto hormonů pro potenciální lékařské aplikace.